Aménorrhée secondaire

Grossesse, ß-hCG, dosages hormonaux, Causes ovariennes, hypothalamo-hypophysaires, Syndrome aménorrhée-galactorrhée

Définition

- Disparition des menstruations depuis plus de 3 mois chez une femme non enceinte (≠ spanioménorrhée ou allongement des cycles < 3 mois)
- Nécessite impérativement d'éliminer un état gravidique, une aménorrhée primaire (absence d'apparition des règles chez une JF en âge d'être réglée => en moy 13,5 +/- 2,5 car étiologies différentes).
- Causes les plus fréquentes : anomalies hypothalamo-hypophysaires ou causes ovariennes

Physiologie (rappels)

- Cycles ovulatoires + règles nécessitent intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de tous les étages de l'axe gonadotrope + de l'appareil génital féminin.
- Hypothalamus : ***Masse grasse et apports nutritionnels suffisants*** => sécrétion pulsatile de GnRH
- Hypophyse : Rc à GnRH => synthèse FSH et LH (dimères : sous-unité α commune à FSH et LH et S.U.β différentes pour FSH et LH). ***La GnRH contrôle sous-unité α et sous-unité β de la FSH***.
- Ovaire : Rc aux gonadotrophines => recrutement follicule, developpement d'un follicule dominant (***FSH***), pic de ***LH*** provoque ovulation[Q]
- Endomètre : Prolifération de la muqueuse (***oestradiol***[Q]) puis transformation secrétoire de l'endomètre (***progestérone*** de la phase lutéale) puis chute des concentrations circulantes d'***oestradiol et de progestérone*** déclenche la desquamation

Démarche diagnostique

- **ELIMINER UNE GROSSESSE ET LES AUTRES CAUSES D'AMENORRHEE SECONDAIRE PHYSIO** (lactation, ménopause)
  - Contraception ?, Rapports sexuels non protégés
  - SF de grossesse : nausées, mastodynies, polydipsie, somnolence diurne, impression que les règles vont arriver
  - Examen clinique : col fermé, utérus de taille variable selon l'âge de la grossesse, température le matin > 37°C
  - Test de grossesse par réaction immunologique ou ß hCG plasmatique

- **INTERROGATOIRE**
  - **ATCD** :
    - **Age de la ménopause de la mère/sœurs**
    - **Age des 1ieres règles, caractère spontanée ou provoquée**
    - **Atcd gyneco :** contraception orale, parité, suites de couches, IVG, curetage utérin, douleurs pelviennes cycliques, notion de stérilité
  - **Prise médicamenteuse** : neuroleptiques, pilule, autre ttt hormonal (progestatif atrophie endomètre)
  - **Mode d'installation de l'aménorrhée** : brutal/progressif (spanioménorrhée ?), circ. déclenchantes (rupture sentimentale, décès d'un proche, accouchement récent hémorragique, absence de montée laiteuse, AVP, sport à haut niveau, régime alimentaire)
  - **Maladie générale** : Endocrinienne ou systémique responsable de dénutrition (DID, méningite, sarcoïdose), pathologie systémique ou tumorale ayant nécessité chimio et/ou radiothérapie (pelvienne ou hypophysaire)
  - **Variations pondérales** : prise et surtout perte de poids (> 10 % pds total) : régime volontaire, trble du comportement alimentaire, enquête nutritionnelle, évaluation de l'activité sportive
  - **Existence de bouffées de chaleur** : ins. ovarienne avec épuisement du capital folliculaire, signes de carence oestrogénique (dyspareunie, baisse de la libido, frilosité, asthénie)
  - Courbe de température (biphasique ?)

- **EXAMEN CLINIQUE COMPLET**

Général
- Poids, taille, température, FC, …
- **Signes évoquant un déficit hypophysaire** (thyréotrope et corticotrope notamment)
- **Signes d'hyperandrogénie** : hirsutisme, acné, séborrhée, signes de virilisation

Gynéco-obstétrical
- **Caractéres sexuels secondaires**
- **Recherche d'une galactorrhée provoquée**
- **Spéculum**, **trophicité des muqueuses**, **glaire cervicale et filance, frottis cervico vaginaux**
- **TV**

- **EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**
  - **ß hCG plasmatique**
  - **FSH et LH plasmatique par méthode radio-immunologique**
    - **FSH + LH élevées** = Ins. ovarienne primitive[Q+++] => compléter par caryotype (mosaïque ?)
    - **FSH et LH basses ou normales** = Anomalie utérine ou centrale
      - Compléter par Prolactinémie (2 dosages nécessaires, conditions de prélèvement strictes)
      - Si PRL élevée, faire un Champ visuel, IRM
      - Explo des autres fonctions hypophysaires si macroadénome ou adénome non à prolactine
      - Test à la TRH sur la prolactine si IRM négatif (microprolactinome)
  - **Test aux progestatifs**
    - Administration progestatif pendant 10 j pour apprécier la sécrétion ovarienne d'oestradiol
    - **Test +** => si arrêt du progestatif provoque une hémorragie de privation dans les 5 jours qui suivent, il témoigne d'un taux d'oestradiol endogène suffisant, d'un endomètre normal, d'un bon fonctionnement gondaotrope en dhs de la décharge ovulante.
    - **Test –** => carence oestrogénique sévère (pas d'oestradiol → pas de prolif muqueuse → pas d'hémorragie)
  - **Oestradiol et progestérone**
  - **Androgénes**
    - Testostérone totale, Delta-4-androstenedione et Test au synacthène avec dosage de la 17-OH-P (recherche d'un bloc enzymatique en 21 hydroxylase)
    - Indication des dosages d'androgènes : hyperandrogénie clinique ou familiale
  - **Test à la GnRH**
    - Ne permet **PAS** de localiser le niveau de l'atteinte[Q+]
    - Ne sert qu'à apprécier l'ampleur du déficit

Orientation diagnostique

- **AMENORRHEE SECONDAIRE PHYSIOLOGIQUE : GROSSESSE, LACTATION, MENOPAUSE**
  - **Toujours penser à la grossesse** devant une aménorrhée secondaire[Q+++++++++]

- **CAUSES UTERINES**
  - **Synéchies**
    - **Traumatiques** : Après curetage (Sd d'Asherman[Q]), IVG, chir myome, césarienne, tuberculose pelvienne
    - **Installation progressive de l'aménorrhée après une période d'oligoménorrhée**
    - **Argument** :
      - Interrogatoire
      - Courbe de température biphasique
      - Bilan hormonal normal et de l'absence de menstruation après un cycle de traitement œstroprogestatif
    - **Confirmation**
      - Hystérographie[Q] (lacune isthmique à bords nets constante sur tous les clichés ou absence d'injection de la cavité en cas de synéchie corporéale totale)
      - Hystéroscopie[Q] (visualie et traite parfois)
    - **Synéchie au niveau de l'isthme est toujours responsable d'une aménorrhée**
    - **Ttt :** Chirurgical par voie basse à type d'effondrement, mise en place d'un stérilet (« en patte de canard » pr éviter la reformation de la synéchie +/- pr certains un ttt oestroprogestatif de 1 mois si synéchie importante.
  - **Tuberculose génitale**
    - **Endométrite => synéchies**
    - **A confirmer par** : Hystérosalpingographie, hystéroscopie, prélèvements histologiques et bactériologiques
  - **Sténose cicatricielle du col après traitement local** (amputation, conisation)
  - **Post hystérectomie**

- **CAUSES OVARIENNES**
  - **Insuffisance ovarienne** : Epuisement ovarien (courbe ménothermique plate, FSH et LH dosées au 3è jour du cycle, augmentées, E2 diminuée, diminution de Inhibine B qui est le reflet de la réserve ovarienne en follicules primordiaux)
    - **Ménopause précoce**[Q++] = avant 35 ans
      - Notion familiale, caryotype systematique, ttt substitutif systematique, si désir de grossesse => dons d'ovocytes
      - Etio : Idiopathique/familial, iatrogéne (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), + rarement atteinte ovarienne auto-immune avec fibrose ovarienne (± assoc à autres MAI)
    - **Syndrome de résistance aux gonadostimulines : rare**
      - Clinique = idem ménopause précoce
      - Suspecté sur l'absence de réponse en oestradiol à l'injection de gonadotrophine même à fortes doses
      - Diagnostic = biopsie d'ovaire (indiquée en cas de désir de grossesse) : persistance de nb follicules bloqués au stade primordial (dans ménopause : aucun follicule)
      - Dû à une mutation du récepteur de la FSH
      - En cas de désir de grossesse => seul le don d'ovocyte est possible
    - **Hypoplasie ovarienne ou dysgénésie ovarienne partielle**
      - Peut survenir chez des femmes jeunes après un certain temps de cycles spontanés (en fct° du capital folliculaire)
      - **Dysgénésies gonadiques**[Q] dans le cadre de mosaïques (X0/XX, XY/XX) ou à caryotype normal
  - **SOPK**[Q+++] (SOPK typique + tableau clinique complet = **Sd de Stein-Leventhal**[Q+++]) +++++
    - **Cause la + fréquente d'aménorrhée secondaire (après la grossesse et la ménopause)**
    - **Etiologie** : Hypersécrétion de GnRH, en amplitude et en fréquence (on peut les classer ds les origines hautes)
    - **Clinique :** Spanioménorrhée primaire puis aménorrhée secondaire associé à des S d'hyperandrogénie (Acné, hisutisme, surpoids, parfois acanthosis negricans)
    - **Biologie**
      - Hyperandrogénie modérée [Q] (50 % des cas) : augmentat° parallèle de la delta 4 androstenedione s/tt et de la testostérone
      - Oestradiol **normal** en phase folliculaire mais **acyclique** => **hyperoestrogénie relative** (car **anovulation**)
      - Test aux progestatifs + (imprégnation oestrogénique)
      - LH élevée (par réponse excessive à la GnRH) et FSH normale ou bas
      - Réponse explosive au test à la LH-RH
    - **Echo endovaginale** : 2 gros ovaires avec nbeuses formations « polykystiques » en couronne et surtt hypertrophie du stroma ovarien
    - **Coelioscopie** : Gros ovaires lisses blancs nacrés
    - **Histologie :** Epaississement cortical, nbx kystes folliculaires, Hyperplasie du stroma
    - **A noter, on parlait avant d'un SOPK de type II** où les ovaires st macrokystiques qui st secondaires :
      - A une cause locale (endométriose), générale (variation pondérale), endocrine (hyperprolactinémie, hyperthyroïdie) mais aussi un Sd de Cushing ou une hyperplasie bilatérale des surrénales et parfois médicamenteuse (hyperprolactinémiants, certaines micropilules progestatives, voire des pilules faiblement dosées en œstrogènes à l'origine d'une faible freination ovarienne).
    - **Traitement :**
      - Absence de désir de grossesse : pilule O-P de type « ménopausique »
      - Si hyperandrogénie marquée : Acétate de cyprotérone +/- œstrogène (Diane 35) ou œstrogène percutané en ttt séquentiel
      - Désir de grossesse : citrate de clomifène (Clomid®), un inducteur d'ovulation, est le traitement de choix.
    - **Dc différentiel**
      - Atteinte partielle de l'axe gonadotrope (anovulation chronique, sécrétion acyclique d'oestradiol, PAS d'hyperandrogénie, PTTS ovaires)
      - Anovulation par hyperandrogénie[Q] sévère (Test > 1,5 ng/mL impose recherche d'hyperthécose, tumeur ovarienne ou surrénale)
      - Déficit en 21 hydroxylase surrénale à révélation tardive (anovulation + atrophie endométriale, 17 OH P > 20 ng/mL après stimulation par Synacthène)
  - **Tumeurs virilisantes de l'ovaire** : rares
    - **Y penser dvt** la survenue rapide de signes d'hyperandrogénie parfois majeure (acné, hirsutisme) et d'une aménorrhée secondaire chez une femme jusque là bien réglée.
    - **Confirmation :**
      - Tx plasmatiques de Testostérone > 1,5 ng/mL (N entre 0,2 et 0,4 ng/mL) avec tx de FSH er LH effondrés du fait de la freination par les oestrogènes résultant de la conversion des androgènes
      - L'imagerie (échographie, TDM) met rarement en évidence une tumeur de très petite taille qui sécrète de gdes quantités expliquant le tableau.
      - KT des veines ovariennes permet de déterminer une asymétrie du gradient de sécrétion des androgènes entre les 2 ovaires => L'exérèse chirurgicale s'impose et le pronostic est généralement bon.
  - **Ovarite auto-immune**

- **CAUSES HYPOPHYSAIRES**
  - **Tumorales**[Q+]
    - **Etiologies**
      - Adénomes à PRL[Q] (65 % des tumeurs hypophysaires) +++
      - T. sus hypophysaires : Craniopharyngiomes (ms donne en génaral une aménorrhée primaire), kystes du 3e ventricule
      - Adénome chromophobe ou adénomes sécrétants d'autre nature (Cushing, acromégalie, adénomes gonadotropes, exceptionnels adénomes à TSH) => hyperprolactinémie par perte de la freination physiologique exercée par la dopamine consécutive à la compression de la tige pituitaire par la tumeur.
    - **Clinique** : Céphalées, troubles visuels, galactorrhée
    - **Biologie** : PRL de base > 20 ng/mL, réponse bloquée à la stimulation par le TRH (< x3) dans l'adénome à PRL
    - **IRM hypohysaire** : micro-adénome (<= 7 mm), macro-adénome (> 1 cm), extension infra & extra sellaire éventuelle, effraction du plancher sellaire, envahissement des sinus caverneux
    - **Champ visuel** (hémianopsie hétéronyme bitemporale, quadranopsie superieure bitemporale hétéronyme)
    - Si macro-adénome, **explo des autres lignées** hypophysaires
    - **Ttt de l'adénome à prolactine** : Bromocriptine (Parlodel®) bloque la sécrétion de PRL parfois. Si résistant essai de nvx agonistes dopaminergiques ou neurochirurgie (CF Q 344)
  - **Non tumorales**
    - **Syndrome de Sheehan (très rare)**
      - Nécrose antéhypophysaire brutale et typiquement complète suite à un accouchement hémorragique
      - En post-partum : ins. Hypophysaire complète : absence de retour de couche, de montée laiteuse, pâleur, asthénie, hypoG
      - Possibilité de formes dissociées / formes avec récup partielle
      - Test à la LH-RH nul
    - **Autres**
      - Traumatismes
      - séquelles d'infection méningée, d'arachnoïdite
      - chir, radiothérapie
      - maladies infiltratives (sarcoïdose, histiocytose X)
    - **Iatro :** MEDICAMENTS ++++ (à arrêter avant dosage !!!) :
      - Dogmatil[Q++++], neuroleptiques, alpha-méthyldopa, antidépresseurs, phénothiazines, butyrophénones, benzamides, imipraminiques, amphétamines,
      - Œstrogène, Danazol® (ttt endometriose), progestatifs (atrophie endometriale)
      - Opiacés
      - Cimétidine (Tagamet®)
      - Inhibiteurs calciques
      - Dialyse chronique

- **CAUSES HYPOTHALAMIQUES ++**
  - **Aménorrhées psychogènes** en général
  - **Diagnostic d'élimination** =>
      - Test aux progestatifs
      - Réponse au clomifène : ovulation / règles / absence de réponse
      - Test à GnRH **NON** localisteur, uniquement pour apprécier ampleur du déficit
      - IRM
  - **Anorexie mentale** = amaigrissement majeur, lanugo, acrocyanose, attitude cyphotique, parotidomégalie, ± laxatifs/diurétiques avec FSH et LH surtt basses
  - **Traumatisme psychologique, stress psychique, activité physique intense**
  - **Aménorrhée à l'arrêt d'un traitement œstroprogestatif**[Q++++] :
    - Dû en général à l'atrophie de l'endomètre[Q+]
    - Ms attention : 1/3 des aménorrhées post pilule sont révélatrices d'un **adénome à PRL**[Q++++]
    - TJS penser à grossesse[Q++++]

- **AMENORRHEES SECONDAIRES DES ENDOCRINOPATHIES**
  - **Hypothyroïdie** : la plus fréquente, **hyperprolactinémie**
  - **Cushing, Addison**

- **AMENORRHEES SECONDAIRES DE CAUSE GENERALE**
  - **Cancer, Tuberculose, Anémie sévère, Cardiopathie**
  - => avec toujours altération de l'état général

Aménorrhées primaires (HP)

- **AMENORRHEE PRIMAIRE AVEC CARACTERE SEXUELS SECONDAIRES NORMAUX**
  - **Malformation génitale** = Malformations utéro-vaginale[Q]
    - **Aménorrhée algique** : imperforation de l'hymen, aplasie vaginale avec diaphragme complet à un niveau variable, atrésie cervicoisthmique
    - **Aménorrhée sans douleur : Sd de Rokitanski**[Q]
      - Anomalie embryonnaire à caryotype normal caractérisé par l'agénésie des canaux de Muller
      - Vulve normale, absence de vagin et d'utérus remplacé par 2 cornes rudimentaires, les ovaires st normaux et fonctionnels => Stérilité définitive
      - Bilan (echo, coelio, UIV car malformation rénale associée)
  - **Testicule féminisant = sd de Morris**
    - Morphotype féminin avec sein et OGE féminin
    - 2 masses inguinales = testicules ectopiques
    - Absence d'utérus, d'ovaires, de trompes (à l'écho et en coelioscopie)
    - Bio ; Tx de testostérone de type masculin, faible tx d'œstrogène
    - Caryotype : 46 XY
    - Ttt : Ablation des gonades post puberté (risque de K, ttt oestroprogestatif)
  - **Tuberculose génitale prépubaire => synéchie utérine**

- **AMENORRRHEE PRIMAIRE AVEC CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES ABSENTS**
  - **Retard pubertaire**
    - Retard de croissance,Rx (age osseux en retard sur l'âge réel, pas de sésamoide du pouce), FSH et LH basses
    - Etio : Mie chronique altérant l'etat général, retard dit « simple » avec notion familiale de « puberté tardive »
  - **Impubérismes[Q] pathologiques**
    - Age osseux de 13 ans atteint (sesamoïde en place) sans apparition des S de puberté
    - **FSH élevée => origine ovarienne**
      - Sd de Turner[Q]: 45 XO, petite taille, pterygium coli, …, corpuscule de Barr négatif, 2 bandelettes fibreuses en coelio
      - Dysgénésie gonadique sans malformation : 46 XX ou mosaique, morphotype féminin, 2 bandelettes fibreuses en coelioscopie, tx de FSH pas trop élevé. Possible ttt par HMG-HCG
      - Déficit enzymatique en 17 -hydroxylase
    - **FSH normale ou basse => origine haute**
      - Pathologie tumorale hypophysaire ou justahypophysaire de l'enfant : Craniopharyngiome surtt, adénome hypophysaire + rare
      - Panhypopituitarisme idiopathique (nain harmonieux)
      - Hypogonadisme hypogonadotrope (déficit en LH et FSH)
      - Anorexie mentale (notion de poids critique minimum pr la survenue des règles)
      - Dysplasie olfacto-génitale : agénésie des lobes olfactifs et déficit en Lh-Rh
      - S de Hans-Schüller-Christian

- **AMENORRHEE PRIMAIRE AVEC VIRILISATION**
  - **Causes surrénaliennes**
    - **Hyperplasie congénitale des surrénales à revélation tardive**
      - Déficit partiel en 21 hydroxylase, augmentation des précurseurs du cortisol, testostérone peu élevée
      - Ttt par freination par dexaméthasone
    - **Tumeurs vilirisantes surrénaliennes (adénome ou carcinome)**
      - Hypersecrétion DHA non freinable avec testosterone très elevée
      - Ttt chirurgical
  - **Causes ovariennes**
    - **Tumeurs virilisantes**
      - Hypersecretion d'Androstenedione, testosterone élevée, DHA normale
      - Ttt chirurgical
    - **Dystrophie ovarienne**
    - **Pseudo-hermaphrodisme masculin**
    - **Hermaphrodisme vrai** (caryotype mosaique, histo mixte des gonades = structures ovariennes et testiculaires)

Source : Fiches Rev Prat, Rev Prat 2000, QCM Intest, KB de Gyneco-obstetrique